

Greffe cellulaire et réparation du cartilage

Muriel Piperno *

L'exercice physique ayant pris dans notre société une part importante, on constate une incidence croissante des lésions traumatiques méniscales, ligamentaires et cartilagineuses au niveau du genou. Les pertes de substance chondrale profonde (fig. 1) ne se réparent pas spontanément ou sont, en cas d'atteinte associée de l'os sous-chondral, remplacées par du tissu fibrocartilagineux non fonctionnel à partir des cellules souches médullaires. Cela pose un problème considérable chez le sujet jeune, car ces lésions non seulement entraînent des douleurs et une invalidité mais sont génératrices d'arthrose¹ précoce et parfois sévère pour laquelle le traitement usuel est le remplacement prothétique.

Greffe de chondrocytes

La greffe de chondrocytes est une méthode de stimulation de la réparation du cartilage visant à restaurer la surface articulaire lésée avec un tissu de structure aussi proche que possible que celle du cartilage articulaire hyalin. En effet, le chondrocyte, seule cellule du cartilage, est capable de synthétiser tous les éléments de la matrice qui l'entoure. La technique consiste à faire proliférer *in vitro* les chondrocytes du patient obtenus à partir d'une biopsie de cartilage prélevée sur une zone non portante de l'articulation lésée, et à les réimplanter au sein de la lésion dans une chambre d'injection étanche confectionnée à l'aide d'un lambeau périosté (greffe de première génération) ou d'une membrane de collagène cousue sur les berges de la lésion (greffe de deuxième génération). Ce procédé a été décrit pour la première fois en 1994 (fig. 2). Depuis, plus de 15 000 patients ont

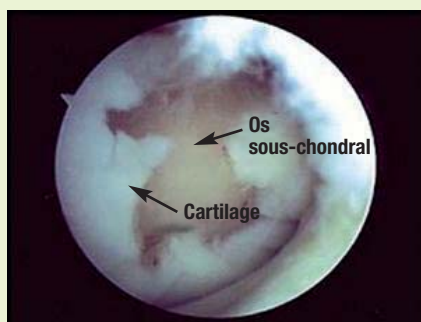


FIGURE 1 Vue arthroscopique d'une lésion chondrale profonde.

été traités à travers le monde, avec de bons résultats sur le plan algique et fonctionnel, même si l'interprétation est parfois délicate du fait de l'association dans le même temps opératoire de plusieurs gestes chirurgicaux (ligamentoplastie, ménisectomie...).² Selon le rapport de la Haute Autorité de santé édité en 2005, les candidats à la greffe de chondrocytes sont les patients de 15 à 50 ans, ayant une (ou des) lésion(s) chondrale(s) profonde(s), unipolaire(s), symptomatique(s) du condyle fémoral, supérieure(s) à 1 cm². L'arthrose, les pathologies inflammatoires ou synoviales et la ménisectomie totale sont des contre-indications ; les lésions associées (méniscale, ligamentaire, défaut d'axe) doivent être corrigées avant ou pendant la greffe.

Un produit, le ChondroCelect, réservé à l'usage hospitalier, a l'autorisation de mise sur le marché en Europe. Cependant, la Commission de transparence a émis un avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique provisoirement mal établi. En effet, aucune étude n'a permis de démontrer la supériorité de la greffe de chondrocytes sur la technique peu coûteuse et peu invasive des microfractures (technique la plus utilisée dans le traitement des lésions chondrales qui consiste à effectuer, sous

arthroscopie, des microforages de l'os sous-chondral pour recruter les cellules de la moelle osseuse).³ La greffe de chondrocytes nécessite deux interventions chirurgicales (arthroscopie pour la biopsie de cartilage, et arthrotomie pour l'implantation des cellules), une levée d'appui de 6 semaines, et contre-indique toute activité avec impact pendant 6 mois. Par ailleurs, outre la complexité du geste chirurgical, cette technique se heurte à une difficulté majeure : la culture de chondrocytes en monocouche entraîne une perte du phénotype chondrocytaire.

Cependant, si l'on place ces chondrocytes différenciés dans un environnement tridimensionnel approprié *in vivo* ou *in vitro*, ils réexpriment le collagène de type 2 et les protéoglycanes, spécifiques du cartilage articulaire. C'est pourquoi de nombreuses équipes se sont tournées vers l'ingénierie tissulaire, utilisant des biomatériaux comme matrices tridimensionnelles de support des cellules à implanter (greffes de troisième génération).

Différents biomatériaux ont fait l'objet d'études chez l'homme : Hyaff 11, dérivé estérifié d'acide hyaluronique ; Chondrogide, biomatériau de collagène 1 et 3 (technique MACI) ; Cartipatch, implant composé d'un mélange agarose-alginate ; et BioSeed-C, polymère biorésorbable. Là encore, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à la supériorité d'une technique sur l'autre. Cependant, et bien qu'elle soit non contrôlée, l'étude concernant BioSeed-C mérite d'être citée : son intérêt réside dans l'inclusion de patients arthrosiques (score de Kellgren-Lawrence à 2 chez 10 patients et 3 chez 9 patients). À 4 ans, 80 % des 19 patients arthrosiques avaient une amélioration significative des scores cliniques et d'imagerie par résonance magnétique. Deux patients ont eu une prothèse totale de genou.⁴

* Centre hospitalier Lyon-Sud, service de rhumatologie (Pr Jacques Tebib), 69495 Pierre-Bénite (Lyon).
muriel.piperno@chu-lyon.fr

n'était pas le critère principal de cette étude de structuro-modulation.²³ Une méta-analyse est cependant favorable.

En résumé, tous ces médicaments ont montré au moins une fois, dans des études contrôlées avec randomisation, une efficacité symptomatique dans la gonarthrose ou la coxarthrose, le plus souvent modérée, mais supérieure à un traitement placebo.

Il faut rappeler l'importance de l'effet taille du placebo dans l'arthrose (ET : 0,50) qui minimise l'effet thérapeutique propre de cette classe de médicaments ou d'autres analgésiques. L'effet antalgique habituellement décrit ne survient en général qu'après un délai de latence de 4 à 8 semaines et est rémanent pendant les 4 à 6 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

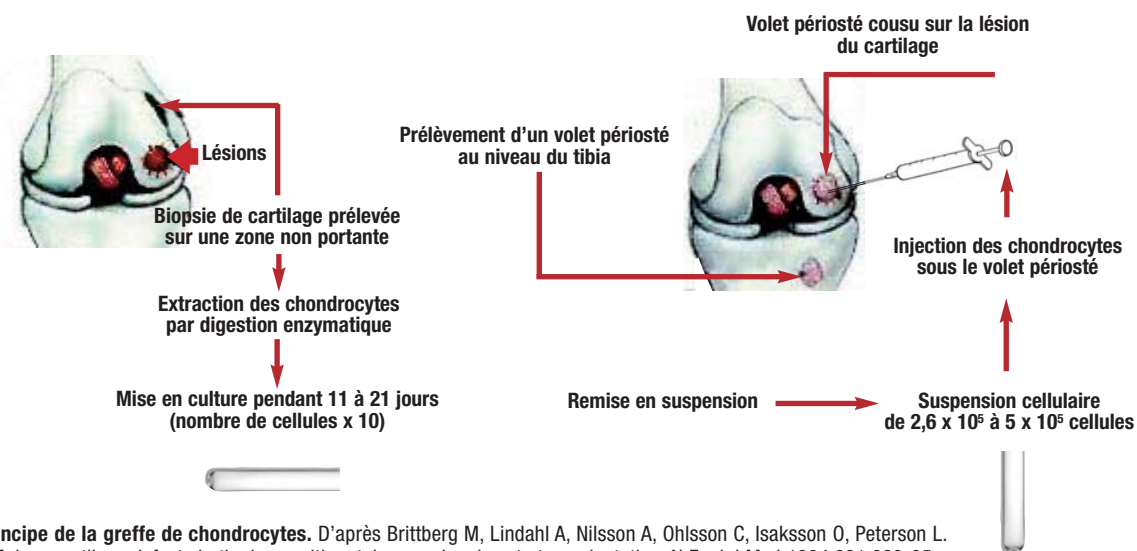


FIGURE 2 Principe de la greffe de chondrocytes. D'après Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994;331:889-95.

D'autres pistes

Le chondrocyte n'est pas le seul candidat pour la thérapie cellulaire du cartilage. En effet, les cellules souches mésenchymateuses, du fait de leur caractère pluripotent et de leur capacité à moduler le système immunitaire, offrent une voie de recherche particulièrement intéressante.⁵ Chez l'homme, des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse placées dans un gel de collagène ont été greffées sur des genoux arthrosiques sans que l'on puisse démontrer une amélioration significative par rapport à l'ostéotomie. Des approches complémentaires de la culture tridimensionnelle sont à l'étude pour améliorer les qualités du tissu néoformé. Les cultures dynamiques utilisant des bioréacteurs, en augmentant le débit de perfusion d'éléments nutritifs ainsi que l'élimination des déchets, et en appliquant des contraintes physiques proches du milieu naturel, permettent de maintenir un environnement optimal pour les cellules.⁶ Une autre voie est l'ajout de facteurs de croissance au milieu de culture (FGF-2, IGF-1, TGF- β , BMP-2), afin de moduler la division et la différenciation

cellulaire ainsi que la synthèse de matrice. Peut-on envisager de traiter les lésions d'arthrose débutante avec les greffes de chondrocytes de troisième génération ? Le prérequis est l'utilisation d'un biomatériau implantable sous arthroscopie et adhérent, permettant de traiter à la fois les lésions condyliennes et celles du plateau tibial accessibles uniquement par arthroscopie. La seconde condition est la connaissance, d'une part de l'anatomie des lésions d'arthrose débutante (sont-elles accessibles à la greffe ?), d'autre part des mécanismes biologiques exacts conduisant à l'arthrose. En effet, le traitement d'une lésion chondrale arthrosique par une greffe de chondrocytes ne résout pas le problème du cartilage avoisinant apparemment sain susceptible de se dégrader secondairement, ni celui de l'os sous-chondral. Une des solutions pourrait être l'utilisation de cellules génétiquement modifiées et capables de sécréter *in situ* un facteur contrôlant le métabolisme des chondrocytes (IL-1Ra, TGF- β ou BMP-2 p. ex.). Cependant, même si la greffe de chondrocytes ne guérit pas l'arthrose, il ne semble pas illusoire

d'obtenir avec cette technique un gain de temps sur la mise en place d'une prothèse totale, ce qui n'est pas négligeable. Des études contrôlées et de longue durée sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. •

RÉFÉRENCES

1. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage. Part II: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. J Bone Joint Surg Am 1997;79:612.
2. Browne JE, Anderson AF, Arciero R, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. Clin Orthop Relat Res 2005;436:237-45.
3. Vasiladis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee (Review). Cochrane Database Syst Rev 2010;10:CD003323.
4. Kreuz PC, Müller S, Ossendorf C, et al. Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results. Arthritis Res Ther 2009;11:R33.
5. Roberts S, Genever P, McCaskie A, De Bari C. Prospects of stem cell therapy in osteoarthritis. Regen Med 2011;6:351-66.
6. Wendt D, Jakob M, Martin I. Bioreactor-based engineering of osteochondral graft: from model systems to tissue manufacturing. J Biosci Bioeng 2005;100:489-94.

M. Piperno déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Roche, BMS, Wyeth, Pfizer, et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Roche, BMS, Wyeth, Pfizer et Abbott.

La tolérance de ces traitements est dans l'ensemble remarquable, en dehors de diarrhées pour la diacéérine (25 à 50 % des patients). Enfin, rappelons que les essais thérapeutiques précités avec les anti-arthrosiques symptomatiques à action lente concernaient l'atteinte des membres inférieurs (genoux et hanches). La transposition des résultats de ces essais aux autres

localisations arthrosiques, par exemple digitale, reste incertaine sauf pour la chondroïtine qui a démontré son efficacité dans l'arthrose digitale.

En pratique, les modalités optimales de prescription de ces anti-arthrosiques sont mal définies. Compte tenu de leur délai d'action, il n'est pas concevable de les prescrire dans le but